

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Definisi Stroke

Serebrovaskuler atau biasa dikenal dengan stroke hingga saat ini merupakan salah satu penyakit yang dapat dikatakan banyak menimbulkan kecacatan dan kematian di dunia. Didapatkan jumlah penderita stroke di seluruh dunia terus meningkat pada penderita yang berusia dibawah 45 tahun. Prediksi dari badan kesehatan dunia menyebutkan bahwa angka kematian yang diakibatkan karena stroke akan terus meningkat seiring dengan kematian akibat penyakit jantung dan kanker. Saat ini stroke yang diketahui merupakan penyebab kematian terbanyak nomor tiga di Amerika dan merupakan penyebab utama disabilitas serius jangka panjang (Yunaidi, 2010). Stroke merupakan gangguan saraf yang permanen dimana yang diakibatkan oleh terganggunya peredaran darah ke otak, hal ini terjadi sekitar 24 jam atau lebih. Sindrom klinis ini dapat terjadi secara mendadak dan bersifat progresif sehingga nantinya menimbulkan kerusakan otak secara akut dengan tanda klinis yang terjadi secara fokal ataupun global (Lanny, 2013). Stroke merupakan penyebab kematian utama ketiga di Amerika, dimana insidens meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih tinggi pada pria ketimbang wanita, faktor resiko yang signifikan mencakup hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes, merokok, konsumsi alkohol dalam jumlah besar, dan pemakaian kontrasepsi oral (Stephen J. and William F., 2010). Stroke adalah penyakit neurologi yang kini banyak mengancam kehidupan manusia. Tercatat di Indonesia ada sekitar 500.000 penduduk yang terkena penyakit stroke dan resiko stroke terus meningkat seiring dengan berat serta banyaknya faktor resiko (Sofyan, 2012).

Menurut *World Health Organization* (WHO) sendiri disebutkan bahwa gejala dari penyakit stroke yang paling umum yaitu kelemahan secara tiba-tiba atau mati rasa pada bagian wajah, lengan, atau kaki, dimana paling sering terjadi pada satu sisi tubuh. Gejala lainnya juga kebingungan, kesulitan berbicara atau mehami pembicaraan (disartria), kesulitan melihat dengan satu atau kedua mata, kesulitan berjalan, pusing, kehilangan keseimbangan atau koordinasi (ataksia), sakit kepala berat atau parah tanpa diketahui penyebabnya pingsan atau hilang kesadaran. Stroke

juga memiliki efek yang bervariasi dimana tergantung pada bagian sebelah mana pada otak yang terluka dan seberapa parah dapat dipengaruhi, dan stroke yang sangat parah dapat menyebabkan kematian secara tiba-tiba.

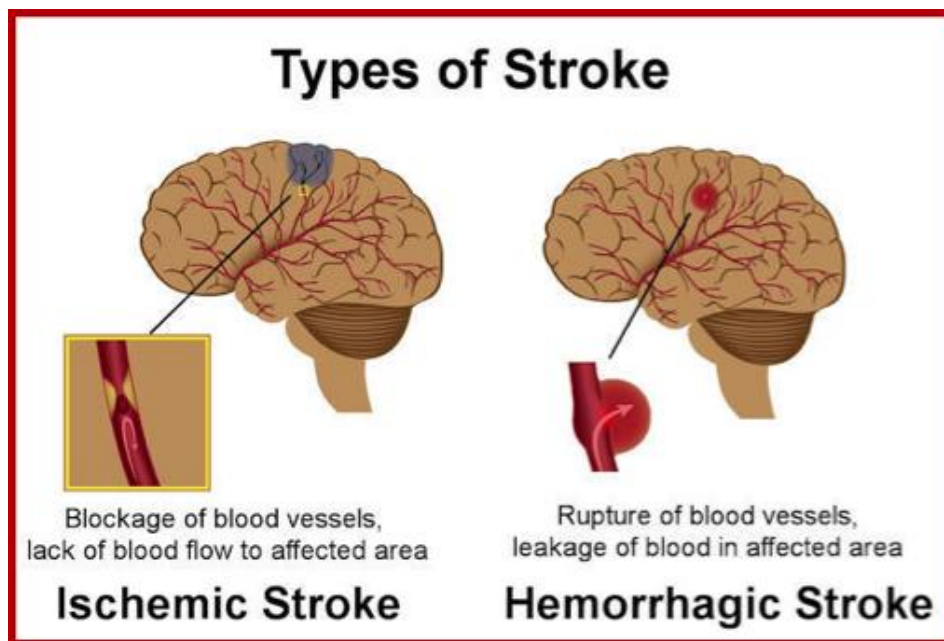
1.2. Epidemiologi Stroke

Stroke adalah salah satu masalah kesehatan yang terbilang besar di Negara industry atau pada papulasi yang maju, epidemiologi dari stroke mungkin berubah-ubah dari waktu ke waktu yang menunjukkan akibat dari sejumlah faktor, termasuk penuaan, populasi dan kemajuan dalam pencegahan dan pengobatan stroke (Kadjolic *et al.*, 2012). Di seluruh dunia, kejadian serebrovaskular (stroke) adalah penyebab utama kematian kedua dan penyebab utama kecacatan ketiga (WHO, 2012). Negara-negara Anggota PBB telah menegaskan kembali komitmennya untuk mengambil tindakan tegas untuk mengurangi beban penyakit nonkomunis yang dapat dihindari (NCD). Penyakit ini, termasuk penyakit jantung dan stroke, kanker, diabetes dan penyakit paru-paru membunuh 38 juta orang setiap tahun, banyak di antaranya sebelum mencapai usia 70 tahun. Sebagian besar kematian yang dapat dicegah ini terjadi di negara-negara berkembang, di mana epidemi ini mengancam untuk melemahkan Pembangunan sosial dan ekonomi (WHO, 2014). Prevalensi stroke di seluruh dunia pada tahun 2010 adalah 33 juta dengan 16,9 juta orang mengalami serangan stroke pertama dan sisanya untuk stroke berulang (*Heart Disease and Stroke Statistics, 2015*), sedangkan pada tahun 2011 insiden stroke di dunia adalah 9,0 juta dan prevalensinya 30,7 juta, prevalensi tertinggi terjadi di benua Eropa dan benua Asia berada pada urutan ke-4 dengan jumlah prevalensi 4,5 juta (Fitch *et al.*, 2013). Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak ketiga dan membunuh 2,7 juta orang (6,8%) pada tahun 2012, sedangkan di Amerika stroke merupakan penyebab kematian No. 5 dimana 129.000 orang per tahun meninggal dan 1 dari setiap 20 kematian di Amerika Serikat disebabkan karena stroke (Mozaffarian *et al.*, 2015).

Kejadian stroke di Indonesia merupakan masalah kesehatan yang perlu diperhatikan karena angka prevalensinya yang tinggi dan akibat jangka panjang yang ditimbulkan. Jumlah penderita penyakit stroke di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan (Nakes) diperkirakan sebanyak 1.236.825

orang (7,0‰), sedangkan berdasarkan gejala diperkirakan sebanyak 2.137.941 orang (12,1‰). Berdasarkan jumlah tersebut diketahui bahwa Jawa Barat memiliki jumlah penderita stroke terbanyak dan Papua barat dengan jumlah penderita stroke paling sedikit, dikarenakan selain perbandingan jumlah penduduk serta adanya perbedaan etnik dan kebudayaan yang mempengaruhi kejadian stroke tersebut. Prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7 per mil dan yang terdiagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1 per mil. Prevalensi Stroke berdasarkan diagnosis nakes tertinggi di Sulawesi Utara (10,8‰), diikuti DI Yogyakarta (10,3‰), Bangka Belitung dan DKI Jakarta masing-masing 9,7 per mil. Prevalensi Stroke berdasarkan terdiagnosis nakes dan gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Selatan (17,9‰), DI Yogyakarta (16,9‰), Sulawesi Tengah (16,6‰), diikuti Jawa Timur sebesar 16‰ (Riskesdas, 2013).

1.3. Klasifikasi Stroke



Gambar 2. 1 Tipe Stroke (sumber: Heart and Stroke Foundation of Canada, 2017)

Stroke dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama berdasarkan patogenesisnya: stroke iskemik dan hemoragik.

(1) Stroke Iskemik

- Oklusi trombotik
 - Pembuluh besar (arteri serebri utama)
 - Pembuluh kecil (stroke lakunar)
 - Oklusi vena
- Embolus
 - Arteri ke arteri
 - Kardioembolus

(2) Stroke Hemoragik

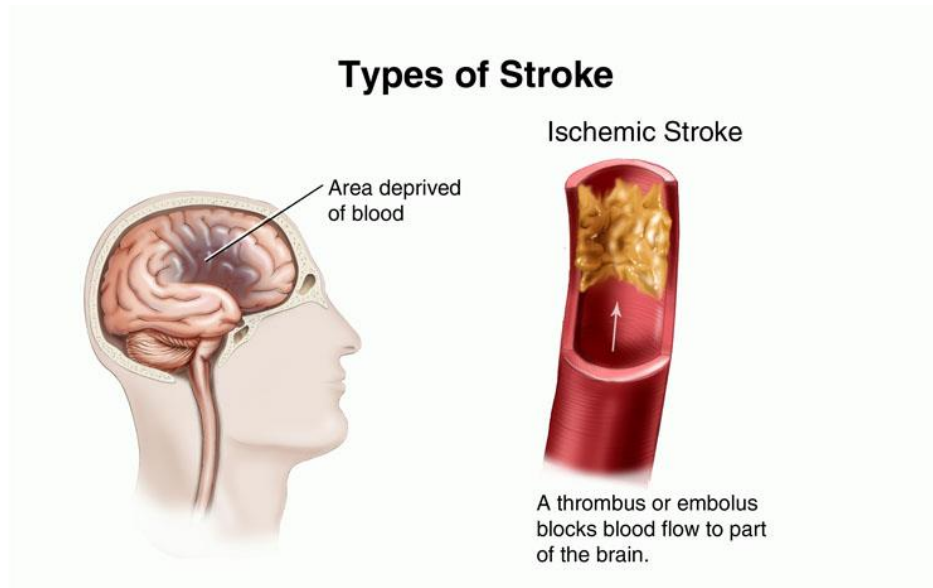
- Pendarahan intraparenkim
- Pendarahan subaraknoid
- Pendarahan subdural
- Pendarahan epidural
- Infark iskemik hemoragik

(Stephen J. and William F., 2010).

Stroke iskemik dikarenakan oleh pembentukan trombus lokal oleh embolik yang mengakibatkan oklusi arteri serebral, aterosklerosis, maupun emboli yang timbul di arteri intracranial atau ekstrakranial. Sedangkan stroke hemoragik seringnya dikarenakan tekanan darah yang tinggi, terapi anti-trombotik, dan trombolitik (Joseph *et al.*, 2014).

1.3.1. Stroke Iskemik

Stroke iskemik dapat terjadi akibat oklusi trombotik atau embolik pembuluh darah otak. Defisit neurologis yang disebabkan oleh oklusi arteri-arteri besar terjadi akibat iskemia fokal di daerah otak yang dipendarahi oleh pembuluh darah yang bersangkutan dan menimbulkan sindrom klinis yang dapat dikenali. Tidak semua tanda terdapat di semua pasien, karena luas defisit bergantung pada adanya aliran darah kolateral, variasi anatomi vascular pada setiap individu, tekanan darah, dan lokasi pasti oklusi (Stephen J. and William F., 2010).



Gambar 2. 2 Stroke Iskemik (sumber: Relay Health, 2007)

Berikut merupakan dua penyebab dari stroke iskemik yang sangat sering muncul:

1.3.1.1. Trombus

Trombus adalah pembekuan darah yang dapat terbentuk di bagian system vascular mana saja, yang menyebabkan penyempitan pembuluh. Dengan menyempitnya garis tengah pembuluh, maka aliran darah dapat terhambat (berkurang atau terbungkus total). Trombus dapat terbentuk akibat cedera dinding pembuluh, karena cedera sel endotela akan menarik trombosit dan mediator-mediator peradangan lainnya ke daerah tersebut. Banyak dari mediator tersebut merangsang pembentukan bekuan dan pengaktifan jenjang koagulasi. Pembentukan thrombus dapat terjadi apabila aliran darah melalui suatu pembuluh berlangsung lambat, yang merupakan penyebab mengapa sebagian besar thrombus terbentuk di bagian vena yang bertekanan rendah, tempat di mana trombosit dan faktor-faktor pembekuan dapat berkumpul dan melekat ke dinding pembuluh (Elizabeth, 2000).

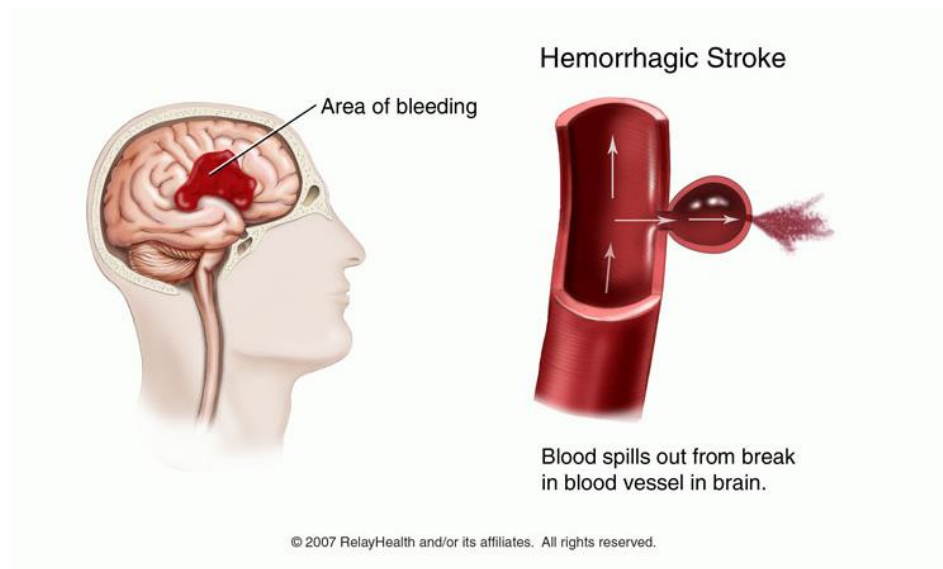
1.3.1.2. Emboli

Embolus adalah suatu bahan yang mengalir di dalam aliran darah dari suatu tempat primer ke tempat sekunder, terperangkap di pembuluh tempat sekunder tersebut, dan menyebabkan obstruksi aliran darah. Sebagian besar emboli adalah

bekuan darah (tromboemboli) yang terlepas dari tempat primernya (biasanya di vena-vena tungkai dalam). Sumber-sumber lain embolus adalah lemak yang dilepaskan pada waktu suatu tulang panjang patah atau dibentuk sebagai respons terhadap trauma fisik, dan embolus cairan amnion yang masuk ke sirkulasi sewaktu terjadi gradien tekanan yang besar saat kontraksi persalinan. Udara dan sel-sel tumor juga dapat berfungsi sebagai embolus untuk menghambat aliran darah (Elizabeth, 2000).

1.3.2. Stroke Hemoragik

Stroke Hemoragik adalah hasil pendarahan ke otak dan tempat lain di dalam SSP dan mencakup perdarahan subarachnoid (SAH), perdarahan intraserebral (ICH), dan hematoma subdural. SAH hasil perdarahan mendadak ke dalam ruang antara lapisan dalam dan lapisan tengah meninges, paling sering karena trauma atau ruptur aneurisma serebral atau malformasi arteriovenosa (AVM). ICH adalah perdarahan langsung ke parenkim otak, seringkali akibat hipertensi kronis yang tidak terkontrol. Hematoma subdural akibat pendarahan di bawah dura yang menutupi otak dan paling sering terjadi akibat trauma kepala (Chisholm-burns, 2013).



Gambar 2. 3 Stroke Hemoragik (sumber: Relay Health, 2007)

1.3.2.1. Pendarahan Subaraknoid

Pendarahan Subaraknoid dapat terjadi akibat trauma kepala, perluasan darah dari kompartemen lain ke ruang subaraknoid, atau rupture suatu aneurisma arteri. Terjadi disfungsi serebrum akibat meningkatnya tekanan intracranial dan karena efek-efek toksik yang belum dipahami dari darah subaraknoid pada jaringan otak dan pembuluh otak. Kausa tersering pendarahan subaraknoid spontan (nontraumatik) adalah pecaknya *berry aneurysm*, yang diperkirakan berasal dari kelemahan kongenital dinding pembuluh besar di dasar otak. Ruptur secara mendadak meningkatkan tekanan intracranial, yang dapat mengganggu aliran darah dan menyebabkan cedera kontusio menyeluruh. Hal ini menimbulkan penurunan kesadaran pada sekitar separuh pasien (Stephan J. and William F., 2010).

1.3.2.2. Pendarahan Intraparenkim

Pendarahan ini dapat terjadi akibat peningkatan dari tekanan darah secara mendadak atau akibat dari beberapa penyakit yang melemahkan pembuluh. Hematom yang terbentuk menyebabkan defisit neurologis fokal dengan menekan struktur-struktur yang ada disekitarnya. Selain itu, efek dari metabolik darah yang keluar mengganggu fungsi jaringan otak disekitar, dan menekan pembuluh-pembuluh sekitarnya pula, yang menyebabkan iskemik local dan hipertensi kronik adalah faktor pendisposisi tersering. Pada pasien hipertensi, terbentuk aneurisma Charcot-Bouchard multiple yang berukuran kecil di dinding arteriae penetrantes dan diperkirakan merupakan tempat utama rupture. Pembuluh yang paling rentan adalah pembuluh kecil yang juga terlibat dalam infark lacunar. Pendarahan hipertensif terutama terjadi di ganglia basal, thalamus, pons, dan serebelum serta lebih jarang di substantia alba subkortikal (Stephan J. and William F., 2010).

1.3.2.3. Hematoma Subdural

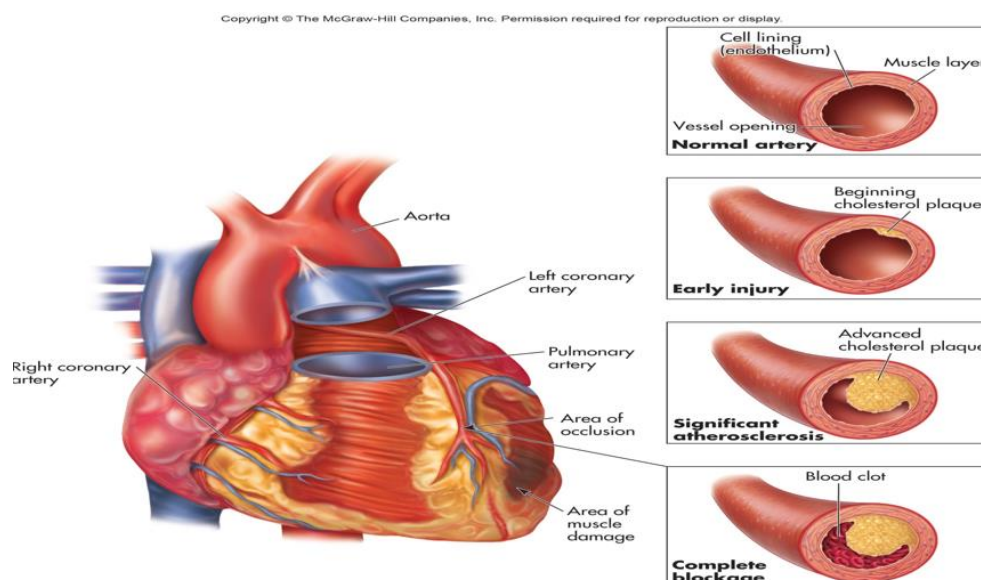
Disamping ada hematoma subdural, ada pula yang disebut dengan hematoma epidural dimana terjadi akibat kerusakan suatu arteri, biasanya arteria meningea media, yang dapat pecah oleh suatu pukulan pada tulang temporal. Darah memisahkan dura dari tengkorak dan menekan hemisfer di bawahnya. Hilangnya kesadaran pada awal cedera disebabkan oleh kontusio dan mungkin transien. Gejala neurologis kemudian timbul kembali beberapa jam kemudian sewaktu hematoma

menimbulkan efek massa yang dapat cukup parah sehingga menyebabkan herniasi otak. Sedangkan hematoma subdural biasanya terjadi karena darah vena yang bocor akibat robeknya vena-vena korteks yang menjembatani ruang subdural. Pembuluh-pembuluh ini mungkin pecah oleh trauma yang relative ringan, terutama pada usia lanjut. Darah memiliki tekanan yang rendah, dan gejala akibat efek massa mungkin belum muncul selama beberapa hari (Stephan J. and William F., 2010).

1.4. Etiologi Stroke Iskemik

Kasus sktroke iskemik dimana terjadinya sumbatan pada pembuluh darah otak dapat disebabkan oleh beberapa hal, diantaranya:

1.4.1. Aterosklerosis

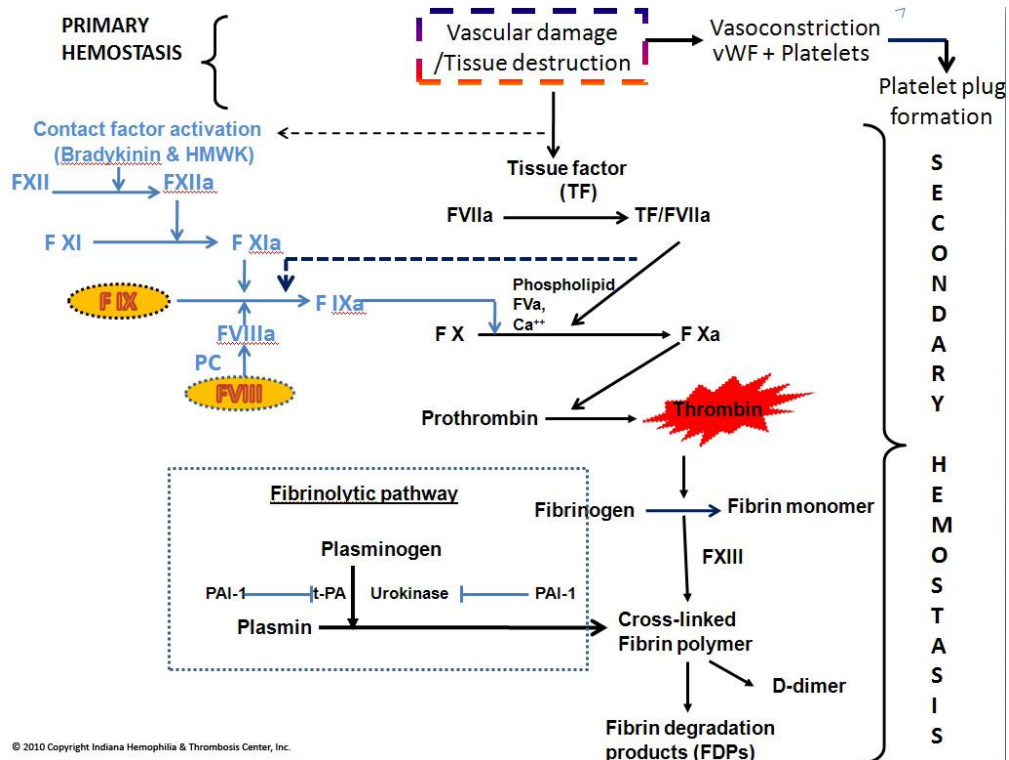


Gambar 2. 4 Proses Pembentukan Plak Aterosklerosis (sumber: Mc. Graw-Hill Companies, 2017)

Aterosklerosis juga merupakan salah satu penyebab iskemik fokal di otak, yang paling sering pada arteri besar di leher dan dasar otak. Aterosklerosis diperkirakan terjadi akibat jejas sel endotel vaskular oleh gangguan mekanis, biokimiawi, atau peradangan. Jejas endotel merangsang perlekatan monosit dan limfosit darah yang bermigrasi ke dalam dinding pembuluh dan merangsang proliferasi sel otot polos dan fibroblas. Hal ini menyebabkan terbentuknya plak fibrosa. Kerusakan sel endotel juga menyebabkan terbentuknya nidus untuk agregasi dan pengaktifan trombosit. Trombosit yang aktif kemudian mengeluarkan faktor pertumbuhan yang semakin mendorong proliferasi otot polos dan fibroblast.

Plak kemudian membesar dan akhirnya menyumbat pembuluh atau mengalami rupture dan melepaskan embolus (Stephan J. and William F., 2010).

1.4.2. Platelet



Gambar 2. 5 Proses Pembentukan Platelet (sumber: Indiana Hemophilia & Thrombosis Center, 2010)

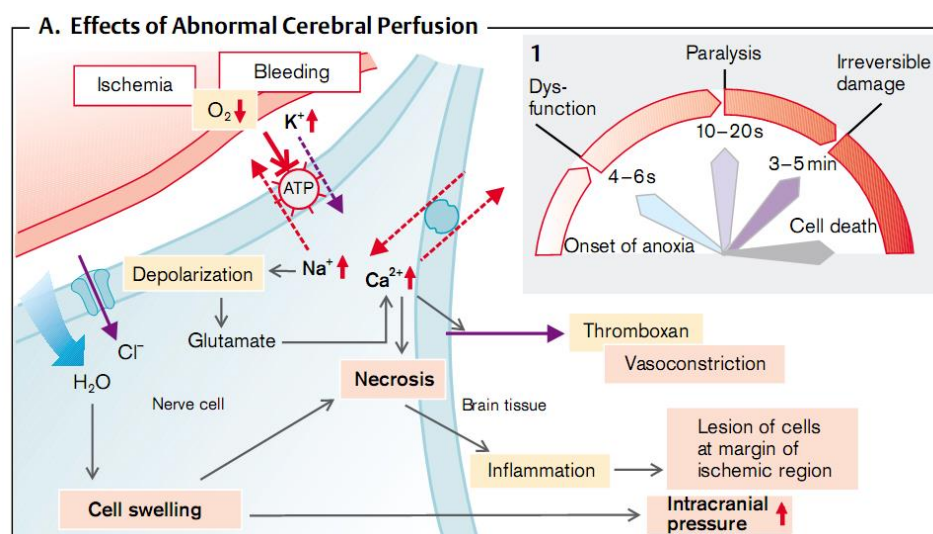
Terjadinya stroke iskemik dapat pula dikarenakan oleh adanya sumbatan dari platelet. Platelet memiliki suatu cincin mikrotubulus di sekeliling tepinya dan invaginasi (lekukan) membran yang luas dengan sistem saluran kompleks yang berhubungan dengan cairan ekstrasel. Pada membran selnya terkandung reseptor untuk kolagen, ADP, faktor dinding pembuluh von Willebrand, dan fibrinogen. Aktin, miosin, glikogen, lisosom, dan dua macam granula : (1) granula padat, mengandung senyawa-senyawa nonprotein yang akan disekresikan sebagai respons terhadap aktivasi platelet, mencakup serotonin, ADP, serta nukleotida adenine lainnya, dan (2) granula α , yang mengandung protein sekresi selain hidrolase lisosom. Protein tersebut meliputi factor-faktor penggumpalan dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang mana semuanya merupakan kandungan dari sitoplasmanya. Platelet maupun dinding pembuluh darah mengandung faktor von Willebrand yang berperan pada proses adhesi dan mengendalikan kadar faktor VIII

dalam sirkulasi. Bila dinding pembuluh darah cedera, platelet akan melekat ke kolagen dan faktor von Willebrand yang terpapar di dinding pembuluh melalui reseptor di membrane platelet. Faktor von Willebrand adalah suatu molekul yang sangat besar yang dihasilkan sel endotel. Perlekatan menyebabkan aktivasi platelet yang mengeluarkan isi granulanya. ADP yang dibebaskan bekerja pada reseptor ADP platelet untuk meningkatkan akumulasi platelet (agregasi platelet). Manusia memiliki paling sedikit tiga jenis reseptor ADP platelet : P2Y1, P2Y2, dan P2X1. Reseptor-reseptor ini jelas merupakan objek yang menarik untuk penelitian obat, dan beberapa inhibitor baru tampaknya memberi harapan pada pengobatan serangan jantung dan stroke. Proses agregasi ini juga dirangsang oleh *platelet-activating factor* (PAF), yakni suatu sitokin yang disekresi oleh neutrophil dan monosit serta oleh platelet. Senyawa ini juga memiliki aktivitas inflamasi. PAF merupakan eter fosfolipid, 1-alkil-2-asetilgliseril-3- fosforilkolin, yang dibentuk dari lipid membrane. Senyawa ini bekerja melalui reseptor terkait-protein G untuk meningkatkan produksi derivat asam arakidonat, termasuk Tromboksan A₂. Pembentukan platelet diatur oleh berbagai faktor perangsang koloni (CSF) yang mengontrol produksi megakariosit, serta trombopoietin, yakni suatu faktor protein yang beredar di dalam darah. Faktor ini, yang mempermudah pematangan megakariosit, dibentuk secara konstan oleh hati dan ginjal, dan platelet memiliki reseptor untuk trombopoietin. Akibatnya, bila jumlah platelet rendah, trombopoietin yang terikat akan berkurang dan lebih banyak tersedia untuk merangsang pembentukan platelet. Sebaliknya, bila jumlah platelet tinggi, lebih banyak trombopoietin yang terikat dan hanya sedikit yang bebas. Hal ini merupakan suatu bentuk kontrol umpanbalik pada pembentukan platelet. Bagian terminal-amino pada molekul trombopoietin memiliki kemampuan untuk merangsang platelet, sedangkan bagian terminal-karboksil mengandung banyak residu karbohidrat dan berperan pada ketersediaan trombopoietin (Ganong, 2008).

1.5. Patofisiologi Stroke Iskemik

Pada stroke iskemik, terdapat gangguan aliran darah ke area otak baik dikarenakan oleh pembentukan trombus atau emboli. Kehilangan aliran darah serebral menyebabkan hipoperfusi jaringan, hipoksia jaringan, dan kematian sel. Pembentukan thrombus biasanya berawal dari penumpukan lemak-lemak di

dinding pembuluh darah dan menyebabkan aliran darah menjadi cepat (bergejolak). Hal ini menyebabkan cedera pada pembuluh darah di kepala dan kolagen pembuluh darah menjadi terpapar darah. Pada cedera pembuluh darah ini mulai membentuk agregasi platelet karena subendotelium yang terpapar. Platelet melepaskan Adenosin Difosfat (ADP), yang menyebabkan agregasi platelet dan penyatuan sumbatan trombosit. Tromboksan A₂ dilepaskan, menambah agregasi platelet dan vasokonstriksi. Cedera pembuluh darah juga mengaktifkan kaskade koagulasi yang menyebabkan produksi thrombus. Trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin, menyebabkan pembentukan bekuan sebagai molekul fibrin, platelet, dan agregasi sel darah. Selanjutnya terjadi kerusakan pada sel yang berujung pada kematian sel, dimana pada prosesnya serupa, rangsangan asam amino seperti glutamate terakumulasi di dalam sel yang menyebabkan akumulasi kalsium intraseluler. Terjadi inflamasi dan oksigen radikal bebas terbentuk yang akhirnya menyebabkan kematian sel (Chisholm-Burns, 2013).



Gambar 2. 6 Patofisiologi Stroke Iskemik (sumber: Silbernagl, 2000)

Trombosis biasanya mengenai a. carotis interna, a. cerebri media, atau a. basilaris. Gejala-gejala biasanya berkembang dalam beberapa menit dan dapat didahului oleh serangan singkat deficit focal reversible yang dikenal sebagai *transient ischemic attacks* (serangan iskemik sesaat). Embolus dari jantung, arcus aortae, atau a. carotis biasanya menyumbat arteria cerebri media karena pembuluh ini mengangkut lebih dari 80% aliran darah ke hemisfer serebrum. Embolus yang

beredar di arteria vertebralis dan a. basilaris sering menyangkut di bagian apeks a. basilaris atau di salah satu atau kedua a. cerebri posterior (Stephan J. and William F., 2010).

Stroke iskemik melibatkan oklusi arteri-arteri kecil terjadi di lokasi tertentu, tempat perfusi bergantung pada pembuluh-pembuluh kecil yang merupakan *end-artery*. Sebagian besar terjadi akibat degenerasi pembuluh darah, yang secara patologis dijelaskan sebagai *lipohyalinosis*, yang disebabkan oleh hipertensi kronik dan mudah mengalami oklusi. Pembuluh yang sering terkena adalah arteri-arteri lentikulostriata, yang berasal dari arteria cerebri media proximalis dan mendarahi ganglia basal dan capsula interna. Pembuluh yang juga sering terkena adalah cabang-cabang halus a. cerebri posterior dan a. basilaris yang menembus batang otak dan thalamus. Oklusi pembuluh-pembuluh ini menyebabkan kerusakan jaringan di daerah-daerah kecil otak yang dinamai *infark lacunar*. Hal ini biasanya terjadi di putamen, caudatus, thalamus, pons, dan capsula interna dan lebih jarang di serebelum dan substansia alba subkortikal. Infark lakunar menimbulkan sindrom klinis yang cukup stereotipikal. Dua yang tersering adalah *stroke* motorik murni dan *stroke* sensorik murni. Pada *stroke* motorik murni, infark biasanya di dalam capsula interna atau pons kontralateral dari sisi yang lumpuh. Pada *stroke* sensorik murni, infark biasanya di thalamus kontralateral (Stephan J. and William F., 2010).

1.6. Faktor Risiko Stroke

Faktor risiko merupakan faktor-faktor yang mendasari atau menjadi penyebab dari stroke pada setiap individu, dimana faktor risiko ini dibagi menjadi 2, yaitu: (1) faktor risiko yang dapat dirubah diantaranya hipertensi, diabetes, dislipidemia, penyakit jantung, merokok, alkohol, dan obesitas (Nuartha dkk, 1992; Kemenkes, 2011), (2) faktor risiko yang tidak dapat diubah merupakan kelompok faktor resiko yang ditentukan secara genetika dan berhubungan dengan fungsi tubuh yang normal sehingga tidak dapat untuk dimodifikasi, faktor ini terdiri dari usia, jenis kelamin, ras, riwayat penyakit keluarga (Wahjoepramono, 2005; Depkes, 2007).

2.6.1. Faktor Risiko Dapat Diubah

2.6.1.1. Hipertensi

Tekanan darah adalah salah satu faktor yang perlu diperhatikan dalam kasus stroke. Tekanan darah yang akrob dikenal dengan nama hipertensi ini merupakan risiko utama baik pada stroke iskemik maupun hemoragik. Hal ini dikarenakan hipertensi dapat memicu proses aterosklerosis karena pada tekanan yang tinggi dapat mendorong *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol agar lebih mudah masuk ke dalam lapisan intima lumen pembuluh darah dan menurunkan elastisitas dari pembuluh darahnya (Lumongga, 2007). Hipertensi dapat mempengaruhi hampir seluruh organ tubuh, terutama otak, jantung, ginjal, mata, dan pembuluh darah perifer. Kemungkinan terjadinya komplikasi tergantung pada seberapa besar tekanan darah itu, seberapa lama dibiarkan, seberapa besar kenaikan dair kondisi sebelumnya, dan kehadiran faktor risiko lain (Patel, 1995). Berbagai studi telah membuktikan bahwa dengan mengendalikan hipertensi akan menurunkan kejadian stroke. Hasil dari 61 penelitian jangka panjang menunjukkan, setiap peningkatan tekanan darah 20/10 mmHg (dimulai dari tekanan darah 115/75 mmHg) akan meningkatkan mortalitas stroke ingga dua kali, sedangkan penurunan 2 mmHg tekanan sitolik dapat menyebabkan penurunan mortalitas stroke sebesar 10% (Pudjonarko, 2011).

2.6.1.2. Diabetes

Disamping sebagai penyakit, diabetes juga merupakan faktor risiko untuk terjadinya stroke. Diabetes digolongkan menjadi dua tipe, yaitu diabetes tipe 1 diakibatkan oleh defisiensi insulin absolut akibat destruksi sel beta yang disebabkan oleh autoimun atau idiopatik dan diabetes tipe 2 dikarenakan oleh defisiensi insulin reaktif yang disebabkan oleh defek sekresi insulin yang lebih dominan dari pada resistensi insulin atau sebaliknya (Depkes 2008). Diabetes dimana keadaan kadar gula darah berada dalam nilai normal (nilai normal GDA < 200mg/dl), dimana kadar gula darah ini dapat cepat berubah-ubah tergantung pada makanan yang ktia makan dan seberapa banyak makanan tersebut mengandung pemanis sintetis, namun kadar gula cenderung naik setelah usia 50 tahun secara perlahan tapi pasti terutama pada orang yang kurang beraktifitas (Depkes, 2008). Pada kondisi hiperglikemi kronik dapat memberikan dampak yang tidak baik terhadap jaringan

tubuh, salah satunya dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil maupun besar termasuk pembuluh darah yang mensuplai darah ke otak dan hal ini dapat berisiko menimbulkan serangan stroke (Hull, 1993).

2.6.1.3. Dislipidemia

Kolesterol merupakan senyawa lemak kompleks dihasilkan oleh hati untuk bermacam-macam fungsi, seperti membuat hormone seks, adrenalin, membentuk dinding sel, dan lainnya. Hal ini menunjukkan betapa pentingnya peran dari kolesterol bagi tubuh, tetapi apabila asupan kolesterol pada makanan yang masuk ke dalam tubuh terlalu tinggi, maka kadar kolesterol dalam darah juga ikut meningkat. Lebihnya kadar kolesterol ini dapat berinteraksi dengan zat lain sehingga mengendap di dalam pembuluh darah arteri yang akhirnya dapat menyebabkan penyempitan dan pengerasan yang disebut sebagai plak aterosklerosis (Soeharto, 2004).

Pemeriksaan untuk kadar kolesterol dalam darah perlu dilakukan mengingat kolesterol yang banyak menumpuk dapat berpotensi sebagai penyebab stroke, dimana hal ini disebabkan karena kolesterol memiliki peran dalam penumpukan lemak di dalam lumen pembuluh darah yang akhirnya terjadi aterosklerosis (Hull, 1993). Semakin banyak kolesterol dalam darah, semakin besar risiko untuk terbentuknya aterosklerosis karena kolesterol tidak dapat larut dalam darah sehingga proses transportasinya diperlukan adanya peran protein yang menjadi partikel disebut dengan “lipoprotein” dan lipoprotein ini sendiri banyak jenisnya, akan tetapi dalam kasus stroke yang biasanya diperiksa secara laboratorium adalah pemeriksaan kadar profil lemak yang terdiri dari kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL), dan trigliserida (Soeharto, 2004). Kadar LDL yang tinggi dapat menyebabkan penyumbatan dalam pembuluh darah arteri atau aterosklerosis karena LDL ini lebih sering dikenal sebagai lemak jahat, sedangkan HDL dapat membawa kelebihan kolesterol dalam arteri untuk dibawa ke hati kembali dan dibuang dari tubuh dimana HDL sering dikenal sebagai lemak baik (Makmun, 2003).

2.6.1.4. Penyakit Jantung

Pada pasien dengan kealiran jantung dapat pula berisiko terkena stroke karena denyut jantung yang tidak teratur dan tidak efisien dapat menurunkan total surah jantung yang mengakibatkan aliran darah di otak berkurang (iskemia). Selain itu kelainan jantung juga dapat terjadi pelepasan embolus (keeping darah) yang kemudian dapat menyumbat pembuluh darah otak dan ini biasa disebut dengan stroke iskemik akibat trombosis, pada pasien dengan kelainan jantung memiliki risiko 3 kali lipat dari pasien dengan jantung normal untuk terkena stroke (Hull, 1993).

2.6.1.5. Merokok

Rokok merupakan faktor yang signifikan untuk meningkatkan risiko stroke, dimana seorang perokok akan memiliki risiko lebih besar untuk terkena penyakit jantung dan stroke. Hal ini dapat terjadi karena zat berbahaya pada rokok seperti nikotin dan karbon monoksida dapat merusak lapisan endotel pembuluh darah arteri, meningkatkan tekanan darah, dan menyebabkan kerusakan pada system kardiovaskular melalui berbagai macam mekanisme tubuh. Rokok juga dapat meningkatkan kadar fibrinogen, agregari trombosit, menurunkan kadar HDL, dan meningkatkan hematocrit yang dapat mempercepat proses aterosklerosis yang merupakan faktor utama dari stroke. Nikotin dalam rokok dapat meningkatkan tekana darah karena menyebabkan vasokonstriksi. Arteri juga mengalami penyempitan dan dinding pembuluh darah menjadi mudah robek yang nantinya dapat meningkatkan produksi trombosit sehingga darah mudah membeku. Karbon monoksida juga dapat mengurangi jumlah oksigen yang dibawa oleh darah, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan oksigen yang dibutuhkan dengan oksigen yang dibawa oleh darah (Stroke Association, 2010).

2.6.1.6. Alkohol

Konsumsi alkohol yang dikaitkan sebagai penyebab dari stroke memang masih konvensional karena tergantung pada jumlah alkohol yang dikonsumsi, akan memberikan risiko besar terhadap stroke apabila dikonsumsi dalam jumlah banyak sedangkan dalam jumlah sedikit dapat mengurangi risiko stroke (Pearson, 1994). Namun mengonsumsi alkohol dalam jumlah banyak dapat memicu terjadinya

hipertensi yang mana hipertensi sendiri merupakan faktor risiko utama dari stroke, bahkan dalam sebuah pengamatan diperoleh data bahwa konsumsi 3 gelas alkohol per hari akan meningkatkan risiko stroke hemoragik, yaitu pendarahan intraserebral hingga 7 kali lipat (Wahjoepramono, 2005).

2.6.1.7. Obesitas

Obesita merupakan kondisi dimana Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ atau didefinisikan pula merupakan suatu kondisi dimana berat badan 20% lebih berat dari idealnya (Hull, 1993). Obesitas merupakan faktor predisposisi penyakit kardiovaskuler dan stroke (Wahjoepramono, 2005). Hal ini berhubungan dengan meningkatnya tekanan darah dan kadar gula darah (Pearson, 1994). Ketika seseorang memiliki berat badan berlebih, maka jantung bekerja dengan keras untuk memompa darah ke seluruh tubuh, sehingga dapat meningkatkan tekanan darah (Patel, 1995). Obesitas juga dapat mempercepat terjadinya proses aterosklerosis pada remaja dan dewasa muda (Madiyono, 2003).

2.6.2. Faktor Risiko Tidak Dapat Diubah

2.6.2.1. Usia

Usia merupakan faktor risiko stroke, karena semakin meningkatnya usia seseorang akan berbanding lurus pula dengan peningkatan risiko terkena stroke. Berdasarkan penelitian *Framingham Study* menunjukkan risiko stroke meningkat sebesar 20%, 32%, 83% pada kelompok usia 45-55, 55-64, 65-74 tahun (Wahjoepramono, 2005).

2.6.2.2. Jenis Kelamin

Pada kasus stroke lebih sering didapatkan pada pasien laki-laki dibandingkan wanita. Namun karena usia harapan hidup wanita lebih tinggi dari pada laki-laki, tidak jarang ditemukan kasus stroke tinggi terjadi pada wanita di beberapa studi-studi (Monica, 1998). Pada data pasien stroke menurut jenis kelamin didapatkan penderita stroke laki-laki sebanyak 51,2% dimana nilai tersebut lebih banyak dari pada penderita stroke wanita, hal ini dikarenakan pada wanita dapat terlindung dari penyakit hipertensi dan stroke karena hormone estrogen yang dimiliki wanita. Namun pada wanita yang telah berusia di atas 50 tahun atau sudah menopause risiko wanita terserang stroke sama dengan laki-laki (Pearson, 1994).

2.6.2.3. RAS

Pada orang berkulit hitam, Hispanik Amerika, Cina, dan Jepang memiliki risiko tinggi akan terkena stroke dibandingkan orang kulit putih (Wahjoepramono, 2005). Sedangkan di Indonesia sendiri suku Batak dan Padang lebih rentan terserang stroke dibandingkan dengan suku Jawa, hal ini dikarenakan oleh pola dan jenis makanan yang lebih banyak mengandung kolesterol (Depkes, 2007).

2.6.2.4. Riwayat Penyakit Keluarga

Pada keluarga yang memiliki riwayat penyakit stroke atau penyakit yang berhubungan dengan kejadian stroke dapat menjadi faktor risiko untuk terserang stroke juga, ini terjadi karena banyak faktor, diantaranya faktor genetic, pengaruh budaya, dan gaya hidup dalam keluarga, interaksi antara genetic, dan pengaruh lingkungan (Wahjoepramono, 2005).

1.7. Tanda dan Gejala Stroke

Serangan stroke jenis apa pun akan menimbulkan defisit neurologis yang bersifat akut (De Freitas et al., 2009). Gejala yang dirasakan pasien biasanya lemah pada sebagian badan, sulit berbicara, kehilangan penglihatan, vertigo atau pingsan. Stroke iskemik biasanya tidak menyakitkan, tapi kepala akan pusing bila terjadi stroke hemoragik (Wells, 2015).

Tabel II. 1 Tanda dan Gejala Stroke (De Freitas et al., 2009).

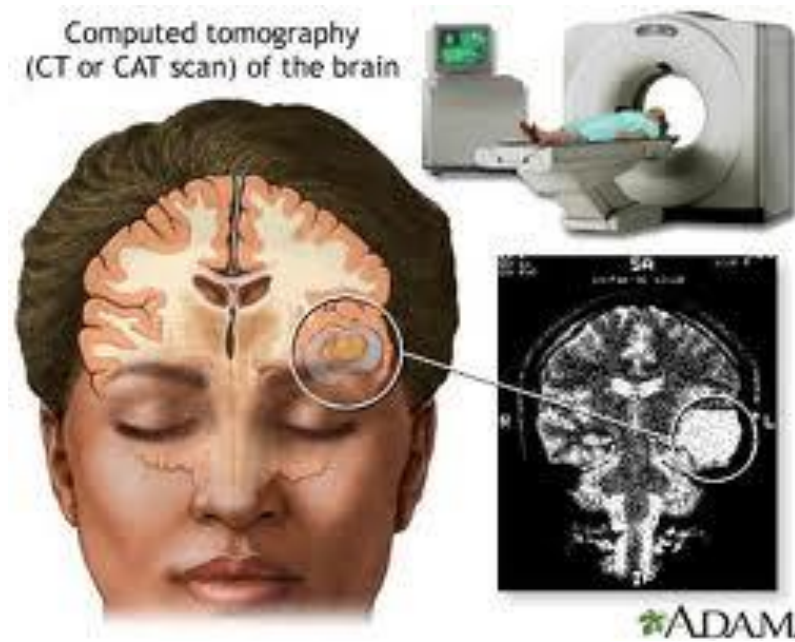
Tanda dan Gejala
- Hemidefisit motorik,
- Hemidefisit sensorik,
- Penurunan kesadaran,
- Kelumpuhan nervus fasialis (VII) dan hipoglossus (XII) yang bersifat sentral,
- Gangguan fungsi luhur seperti kesulitan berbahasa (afasia) dan gangguan fungsi intelektual (demensia),
- Buta separuh lapangan pandang (hemianopsia),
- Defisit batang otak

Stroke dapat juga disebabkan oleh perdarahan dari pembuluh darah di otak atau dari gumpalan darah. Berikut adalah Gejala penyakit stroke (Kemenkes, 2014) :

1. Rasa lemas secara tiba-tiba pada wajah, lengan, atau kaki, seringkali terjadi pada salah satu sisi tubuh
2. Mati rasa pada wajah, lengan atau kaki, terutama pada satu sisi tubuh
3. Kesulitan berbicara atau memahami pembicaraan
4. Kesulitan melihat dengan satu mata atau kedua mata
5. Kesulitan berjalan, pusing, hilang keseimbangan
6. Sakit kepala parah tanpa penyebab jelas, dan hilang kesadaran atau pingsan

1.8. Penatalaksanaan Terapi Umum Stroke

Terapi yang dilakukan pada pasien stroke adalah mengurangi cedera neurologi dan menurunkan angka kematian dan cacat jangka panjang, mencegah komplikasi sekunder akibat imobilitas dan disfungsi neurologis dan mencegah kekambuhan stroke. Pada pendekatan awal pastikan dukungan pernapasan dan jantung yang memadai dan tentukan dengan cepat dari CT scan apakah lesi iskemik atau hemoragik. Pada pasien dengan stroke iskemik dievaluasi onset gejala terjadi berapa lama untuk terapi reperfusi. Pada saat tekanan darah meningkat (BP) tidak diobati terlebih dahulu pada periode akut (7 hari pertama) setelah serangan stroke iskemik untuk menghindari terjadinya penurunan aliran darah serebral dan gejala yang memburuk. BP harus diturunkan jika melebihi 220/120 mmHg atau ada bukti diseksi aorta, infark miokard akut (MI), edema paru, atau hipertensi ensefalopati. Jika BP diobati pada fase akut, dapat diberikan sediaan parenteral short-acting (misalnya, labetalol, nicardipine, nitroprusside). Pada pasien dengan stroke hemoragik dilakukan pengkajian lagi untuk menentukan apakah pasien perlu untuk intervensi bedah. Setelah fase hyperacute, fokus pada pencegahan defisit progresif, meminimalkan komplikasi, dan menerapkan strategi pencegahan sekunder (Wells, 2015).



Gambar 2. 7 Pemeriksaan CT Scan (sumber: ADAM, 2017)

Prosedur cepat yang dapat diterapkan kilat atau cepat, untuk menentukan segera, sebagai berikut (Junaidi, 2011):

1. Pemeriksaan neurologis klat atau cepat, untuk menentukan jenis stoke dan lokasiotak yang terserang
2. Pengambilan contoh darah untuk pemeriksaan laboratorium rutin, misal kadar glukosa, elektrolit, faktor pembekuan darah (koagulasi)
3. Pemeriksaan pencitraan (scanning) dengan alat CT atau MRI secara cepat untuk memastikan jenis stroke
4. Melakukan koordinasi dari unit perawatan kedaruratan dan tersedianya fasilitas angioplasti untuk pemeriksaan lebih lanjut
5. Melakukan pemeriksaan alat doppler ultrasonografi secepat mungkin
6. Melakukan pengobatan dasar seperti pemasangan kateter/drainase urin, pemberian oksigen melalui hidung (NGT), bila perlu pasang alat bantu napas (intubasi endotracheal), menangani kondisi umum seperti hipertensi, gangguan metabolisme, serta fungsi jantung.

1.9. Terapi Khusus Stroke Iskemik

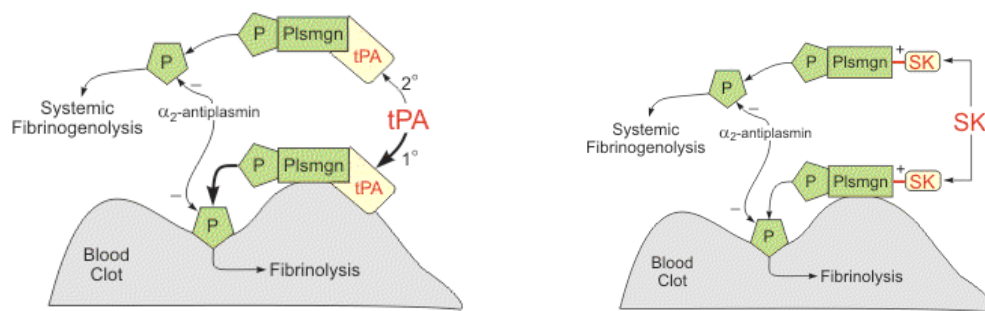
Pada pasien dengan stroke iskemik berikut dibawah ini rekomendasi terapi yang dapat diberikan (Wells, 2015) :

Tabel II. 2 Rekomendasi Terapi Stroke Iskemik (Wells, 2015)

	Recommendation	Evidence
Acute treatment	Alteplase 0.9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h in select patients within 3 h of onset	IA
	Alteplase 0.9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h between 3 and 4.5 h onset	IB
	Aspirin 160-325 mg daily started within 48 h of onset	IA
Secondary prevention		
Noncardioembolic	Antiplatelet therapy	IA
	Aspirin 50-325 mg daily	IA
	Clopidogrel 75 mg daily	IIa B
	Aspirin 25 mg + extended-release dipyridamole 200 mg twice daily	IB
Cardioembolic (esp.	Vitamin K antagonist (INR = 2.5)	IA
Atrial fibrillation)	Dabigatran 150 mg twice daily	2B
Atherosclerosis	Intense statin therapy	IB
All patients	BP reduction	IA

2.9.1. Trombolitik

Obat-obat trombolitik digunakan untuk melarutkan gumpalan darah (trombi). Gumpalan darah dapat terbentuk pada semua pembuluh darah, namun ketika terbentuk di pembuluh darah koroner, serebral atau pulmonal, akan mengancam hidup, trombi koroner dapat menyebabkan infark miokard, trombi pembuluh darah serebral dapat menyebabkan stroke, tromboemboli pulmoner dapat menyebabkan gagal jantung dan gagal napas. Oleh karena itu, penting untuk mendiagnosis cepat dan menangani gumpalan darah (Klabunde, 2007). Golongan obat trombolitik digunakan sebagai terapi reperfusi untuk mengembalikan perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, tenecteplase dan reteplase, namun yang tersedia di Indonesia hingga saat ini hanya alteplase (Ping NH, 2013).



Gambar 2. 8 Mekanisme Fibrinolitik (sumber: Klabunde, 2007)

The National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS) mendemonstrasikan efektifitas IV r-TPA pada pengobatan stroke iskemik dengan hasil dapat menurunkan resiko ICH dan resiko kematian (Chisholm-Burns, 2013). Turunan tPA adalah obat trombolitik yang paling sering digunakan terutama untuk gumpalan darah di koroner dan pembuluh darah serebral, karena kekhususannya mengaktifkan plasminogen yang terikat di fibrin. Mekanisme tPA menghancurkan gumpalan yaitu tPA terikat ke fibrin di permukaan gumpalan darah, mengaktifasi plasminogen yang terikat ke fibrin. Plasmin dilepaskan dari plasminogen yang terikat fibrin, kemudian molekul fibrin dihancurkan oleh plasmin dan gumpalan terlarut (Klabunde, 2007). *Recombination Tissue Plasminogen Activator* (r-TPA) atau Alteplase merupakan obat trombolitik yang mulai dalam 4.5 jam onset gejala untuk mengurangi kecacatan dari stroke iskemik. Pemberian alteplase 0,9 mg / kg (maksimum 90 mg) infus IV selama 1 jam, dengan 10% diberikan awal secara bolus selama 1 menit. Hindari antikoagulan dan terapi antiplatelet selama 24 jam dan kontrol selalu pasien apabila ada peningkatan tekanan darah tinggi, respons, dan perdarahan (Wells, 2015).

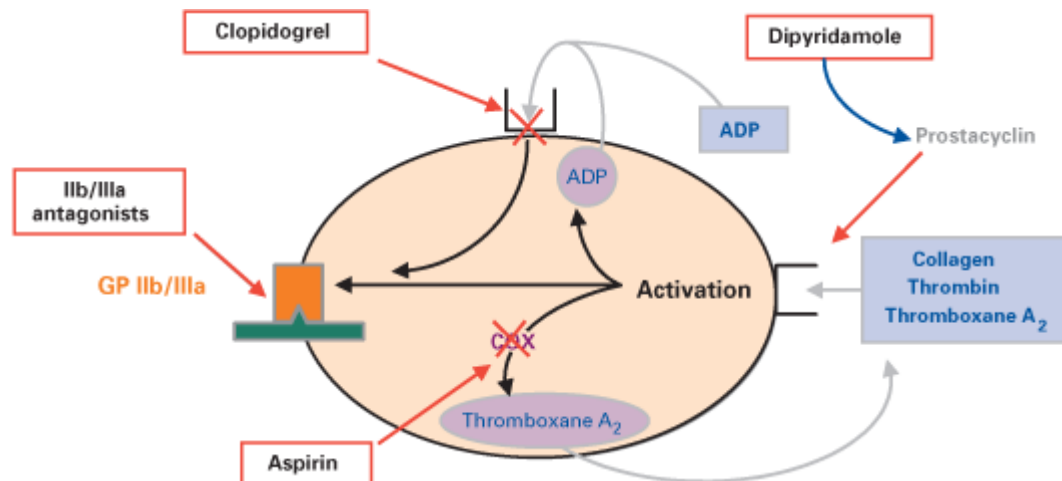
2.9.2. Neuroprotektan

Obat golongan ini bersifat melindungi otak yang sedang mengalami iskemik sehingga tidak menjadi mati atau infark (Junaidi, 2011). Terapi untuk memulihkan fungsi neurologis salah satunya dengan pemberian neuroprotektan yang bertujuan meningkatkan kemampuan kognitif dengan meningkatkan kewaspadaan dan mood, meningkatkan fungsi memori, menghilangkan kelesuan dan pening (Ikawati, 2011).

Neuroprotektor merupakan obat yang dapat mengatur fungsi serebral dengan meningkatkan kemampuan kognitif pada otak yang menurun. Neuroprotektor ini telah banyak digunakan di berbagai negara, terutama di Indonesia (Keil et al., 2006). Ada beberapa obat neuroprotektan seperti Antagonis Kalsium (contoh: Nimodipin), Antagonis Glutamat [contoh: Dextrorphan (kurang populer dan banyak efek samping), Aptigenal, dan Magnesium] dan Stabilizer Membran (contoh: Sitikolin dan Piracetam) (Junaidi, 2011). Piracetam meningkatkan deformabilitas eritrosit yang merupakan elastisitas dan kemampuan sel darah merah melewati mikrovaskuler tanpa mengalami perubahan bentuk dan fungsi. Dengan meningkatnya deformabilitas eritrosit maka akan mempermudah aliran darah melewati pembuluh darah otak yang kecil sehingga memperbaiki keadaan iskemia (Praja, dkk. 2013). Citicoline sebagai neuroprotektan pada level neuronal adalah memperbaiki membran sel dengan cara menambah sintesis phosphatidylcholine yang merupakan komponen utama membran sel terutama otak. Meningkatnya sintesis phosphatidylcholine akan berpengaruh pada perbaikan fungsi membran sel yang mengarah pada perbaikan sel (Doijad, dkk. 2012).

2.9.3. Antiplatelet

Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan thrombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri (Gunawan GS *et al.*, 2007). Golongan obat ini sering digunakan pada pasien stroke untuk pencegahan stroke ulangan dengan mencegah terjadinya agregasi platelet (Jauch EC *et al.*, 2013). Antiplatelet pada pasien stroke bekerja dengan cara mengurangi agregasi platelet yang ada, sehingga dapat menghambat pembentukan dari trombus pada sirkulasi arteri, dimana antikoagulan kurang dapat berperan. Sedangkan pada obat antiplatelet sediaan dengan pelepasan termodifikasi (lepas lambat) disarankan untuk pencegahan sekunder stroke iskemik dan serangan iskemia sementara (TIA). Apabila diinginkan penggunaan antiplatelet sediaan lepas lambat maka dikombinasi dengan aspirin dengan dosis rendah untuk meningkatkan efektifitas obat dalam mengurangi agregasi platelet pada pembuluh darah (PIO Nasional, 2015).



Gambar 2. 9 Mekanisme Obat Antiplatelet dalam Mencegah Agregasi Platelet (sumber: Katzung, 2007)

2.9.4. Antihiperlipidemia

Merupakan obat pelengkap diet untuk menurunkan kadar lemak, kolesterol darah (kolesterol total, LDL, apolipoprotein B, trigliserida yang meningkat pada pasien dengan hiperkolesterolemia primer, hiperlipidemia campuran, familial homozigot & heterozigot yang tidak memberi respon yang kuat terhadap diet dan terapi non farmakologi, sebagai pencegahan komplikasi kardiovaskular (Junaidi, 2011).

Hubungan langsung antara kenaikan kolesterol dan stroke kurang jelas daripada hubungan antara kenaikan kolesterol dan penyakit jantung. Pada salah satu penelitian meta-analisis mengenai hubungan antara statin dan pencegahan stroke mendapatkan kesimpulan bahwa statin mengurangi risiko relative stroke pada pasien dengan penyakit jantung coroner yang mendasarinya sebesar 26% (Corvol, 2003). Contoh obat antihiperlipidemia golongan santin, yaitu atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin dan simvastatin (PIO Nasional, 2015). Statin mengurangi insiden stroke diantara pasien yang mengalami peningkatan risiko untuk penyakit kardiovaskular melalui berbagai mekanisme termasuk penurunan kolesterol total dan LDL. Terdapat sebuah penelitian *Stroke Prevention by Anggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) meneliti apakah pemberian atorvastatin dosis-tinggi (80 mg) dapat mengurangi rekurensi stroke. Ini merupakan penelitian pertama secara khusus meneliti efek statin pada pasien

dengan stroke atau TIA sebelumnya, tetapi dengan kadar kolesterol normal dan tidak ada bukti penyakit jantung coroner. Hasil menunjukkan bahwa terapi dengan atorvastatin pada dosis 80 mg per hari menyebabkan penurunan risiko relatif sebesar 16% untuk rekurensi stroke pada populasi ini (Amarenco, 2006).

2.9.5. Anti Hipertensi

Tekanan darah (TD) merupakan determinan kuat risiko stroke. Subjek dengan TD kurang dari 120/80 mmHg memiliki risiko hidup terkena stroke separuh daripada subjek dengan hipertensi (Seshadri, 2006). Obat jantung dan hipertensi terdiri dari banyak golongan yang masing-masing memiliki kekhususan sendiri dalam penggunaannya (Junaidi, 2011):

a. ACE inhibitor (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*)

ACEI umumnya digunakan pada penderita hipertensi yang disertai dengan gejala gagal jantung kiri atau *left ventricle systolic dysfunction*. Obat-obat yang termasuk golongan ini, yaitu Captopril, Benazepril, Delapril, Enalapril Maleat, Fosinopril, Imidapril, Kuinapril, Lisinopril, Moeksipril, Perindopril, Ramipril, Silazapril, Trandolapril.

b. Beta bloker

Digunakan pada penderita hipertensi yang disertai post miokard infark. Obat-obat yang termasuk golongan ini, yaitu Bisoprolol, Labetalol Hidroklorida, Karvedilol, Atenolol, Metoprolol Tartrat, Asebutolol, Betaksolol, Nadolol, Nebivolol, Oksiprenolol Hidroksida, Pindolol, Propanolol Hidroksida, Sotalol Hidroksida.

c. Antagonis kalsium

Umumnya digunakan pada penderita hipertensi dengan disertai gagal ginjal. Obat-obat yang termasuk golongan ini, yaitu Amlodipine, Verapamil, Nifedipin, Nikardipin, Felodipin, Diltiazem Hidroklorida, Isradipin, Lasidipin, Lerkanidipin, Nimodipin.

d. Diuretik

Dipergunakan sebagai terapi tambahan pada hipertensi ringan sampai sedang dan edema paru akut yang berhubungan dengan gagal jantung kongestif, sirosis hati, pnyakit ginjal.

Obat ini juga terbagi menjadi beberapa golongan lagi seperti (PIO Nasional, 2015):

- Diuretik Tiazid (contoh: Bendrofluazid, Hidroklorotiazid, Indapamid, Klortalidon, Metolazon, Sipamid)
- Diuretik Kuat (contoh: Bumetamid, Furosemid, Torasemid)
- Diuretik Hemat Kalium (contoh: Amilorid Hidroklorida, Triamteren); Antagonis Aldosteron (contoh: Spironolakton, Eplerenon)
- Diuretik Osmotik (contoh: Manitol)
- Diuretik Penghambat Karbonik Anhidrase (contoh: Asetazolamid)

2.9.6. Antikoagulan

Antikoagulansi bekerja dalam mencegah terjadinya gumpalan darah dan embolisasi thrombus. Antikoagulansia terutama digunakan pada penderita stroke dengan kelainan jantung yang dapat menimbulkan embolus, contohnya adalah Heparin, Coumarin, Dicumarol oral, dan Fonceparinux Na. Walaupun penggunaan heparin pada stroke iskemik akut masih diperdebatkan, namun heparin masih direkomendasikan untuk profilaksis sekunder dini (stroke ulangan). Pada pasien yang diduga mengalami stroke fase akut dalam usaha melakukan reperfusi, misalnya pada stroke karena emboli, asala tensi sistolik tidak > 180 mmHg masih dapat diberikan sampai 72 jam setelah onset terutama untuk infark yang luas (Junaidi, 2011).

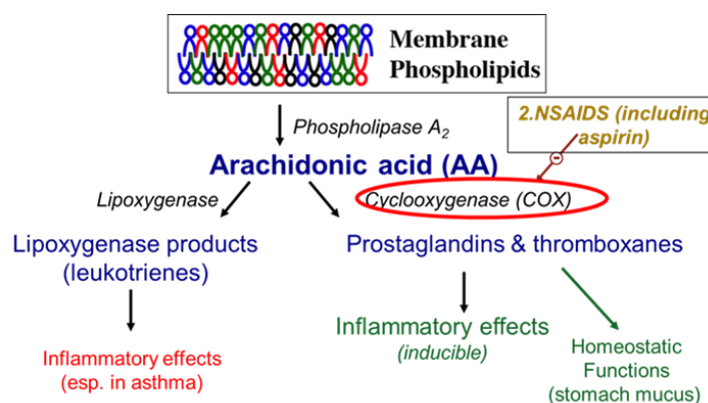
Terapi antikoagulan atau *Anticoagulant Therapy* (ACT) dianjurkan untuk pasien dengan *Atrial Fibrillation* (AF) yang berisiko tinggi mengalami stroke. Jenis utama ACT yang digunakan untuk pasien dengan AF adalah antagonis vitamin K (VKA), yang paling umum yaitu warfarin, untuk mempertahankan nilai terapeutik *Internasional Normal Ratio* (INR) sebesar 2,0-3,0. Kelas lainnya antikoagulan termasuk heparins (heparins dengan berat molekul rendah), hirudin, dan baru-baru ini, obat antikoagulan baru, penghambat trombin oral langsung (ximelagatran dan dabigatran), dan faktor Xa inhibitor [idraparinux, apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb), rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) dan endoxaban] (Lane *et al.*, 2013). Antikoagulansi dengan agen seperti warfarin untuk pencegahan jangka-panjang stroke, diberikan untuk kasus-kasus khusus. Kasus tersebut meliputi pasien dengan

atrial fibrilasi atrium atau katup jantung prostetik. Beberapa percobaan acak telah memperlihatkan penggunaan antikoagulan oral dalam pencegahan stroke diantara pasien dengan stroke non-kardioemboli. Percobaan *Warfarin-in-Aspirin Recurrent Stroke Study* (WARSS) membandingkan keefektifan warfarin melawan aspirin (325 mg) dan menunjukkan bahwa warfarin tidak lebih baik dari aspirin dalam mencegah rekurensi stroke iskemik. Namun target terapi pada penelitian mencakup nilai INR yang sub-optimal antara 1,4 – 2,8. Angka pendarahan mayor tidak terlalu berbeda antara kelompok warfarin dan aspirin (2,2 dan 1,5% per tahun, secara berturut-turut) (Salem, 2004).

2.10. Tinjauan Macam-Macam Obat Antiplatelet

2.10.1. Aspirin

Aspirin merupakan antiplatelet yang banyak digunakan untuk pencegahan berulang stroke karena rendah biaya dan profil efek samping yang dapat diterima (Huang dkk., 2013; Presley, 2014). Aspirin secara umum digunakan untuk mengobati rasa sakit dan nyeri seperti sakit kepala, sakit gigi, nyeri otot, nyeri sendi pada arthritis, dan juga digunakan untuk menurunkan demam (Freedy, 2004).



Gambar 2. 10 Kerja Aspirin yang Menghambat Jalur Siklooksigenase
(sumber: www.maranathafarma.id, 2017)

Mekanisme kerja

Aspirin menghambat sintesis tromboksan A₂ (TXA₂) didalam trombosit pada prostasiklin (PGI₂) di pembuluh darah dengan menghambat secara irreversible enzim sikloksidgenase (akan tetapi siklooksigenase dapat dibentuk kembali oleh sel endotel). Penghambat enzim siklooksigenase terjadi karena aspirin

mengasetilasi enzim tersebut. Aspirin dosis kecil hanya dapat menekan pembentukan TXA₂, sebagai akibatnya terjadi pengurangan agregasi trombosit (Gubitz *G t al.*, 2000).

Farmakokinetik

Tabel II. 3 Farmakokinetik Aspirin (Ijaz et al., 2003; Chyka et al., 2007; Roy, 2007)

Farmakokinetik	Aspirin
Bioavaibilitas	80-90%
Waktu Paruh	15 menit
Waktu Paruh Eliminasi	Dosis Rendah: 2 - 4,5 jam Dosis Tinggi: 18 - 36 jam
Ikatan Plasma	80-90%
Waktu Konsentrasi Maksimal	30-40 menit

Dosis

Sebagai antiplatelet dosis efektif aspirin 80-320 mg per hari. Dosis lebih tinggi selain meningkatkan toksisitas (terutama perdarahan), juga menjadi kurang efektif karena selain menghambat TXA₂ juga menghambat pembentukan prostasiklin. Pada pasien TIA penggunaan aspirin jangka panjang juga bermanfaat untuk mengurangi kekambuhan TIA, stroke karena penyumbatan dan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Berkurangnya kematian terutama jelas pada pria (Gubitz *G t al.*, 2000).

Efek Samping

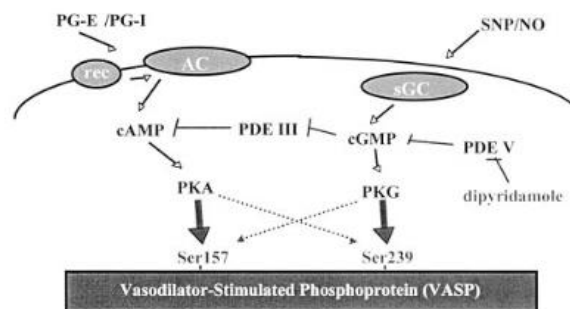
Efek samping aspirin misalnya reses tidak enak di perut, mual dan perdarahan saluran cerna biasanya dapat dihindari bila dosis perhari tidak melebihi 325 mg. penggunaan bersama antacid atau antagonis H₂ reseptor dapat mengurangi efek tersebut. Obat ini dapat mengganggu homeostasis pada tindakan operasi dan bila diberikan bersama heparin atau antikoagulan oral dapat meningkatkan resiko perdarahan (Gubitz *G t al.*, 2000).

Sediaan di Indonesia

Tabel II. 4 Sediaan Aspirin (MIMS, 2016)

Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Ascardia ® salut enteric	Tablet 80 mg
	Tablet 160 mg
Aspilets ® chewable	Tablet 80 mg
Astika ®	Tablet 100 mg
Farmasal ® salut enteric	Tablet 100 mg
Miniaspi ® salut enteric	Tablet 80 mg
Thrombo aspilets ® salut enteric	Tablet 80 mg

2.10.2. Dipiridamol



Gambar 2. 11 Mekanisme Kerja Dipiridamol (sumber: Aktas B et al, 2003)

Mekanisme kerja

Dipirimadol menghambat ambilan dan metabolisme adenosine oleh eretrosit dan sel endotel pembuluh darah, dengan demikian menyebabkan akumulasi adenosin, nukleotida adenin, dan AMP siklik dalam plasma, mediator ini kemudian menghambat agregasi trombosit dan dapat menyebabkan vasodilatasi. Adenosine menghambat fungsi trombosit dengan merangsang adenilat siklase dan merupakan vasodilar. Dipiridamol juga dapat merangsang pelepasan prostasiklin atau PGD₂, menyebabkan vasodilatasi koroner. Karena dengan dosis yang diperlukan untuk menghambat agregasi trombosit kira kira 10% pasien mengalami flushing dan nyeri kepala, maka sering diberikan dosis dipirimadol yang lebih kecil bersama aspirin atau antikoagulan oral. Dipiridamol sering digunakan bersama heparin pada pasien

dengan katup jantung buatan. Obat ini juga banyak digunakan bersama aspirin pada pasien dengan TIA untuk mencegah stroke. Bioavailabilitas obat ini sangat bervariasi. Lebih dari 90% dipiridamol terikat protein dan mengalami sirkulasi enterohepatik. Masa paruh eliminasi bervariasi 1-12 jam (Gubitz *et al.*, 2000).

Farmakokinetik

Tabel II. 5 Farmakokinetik Dipiridamol (Wilson dan Lenz, 2003)

Farmakokinetik	Dipiridamol
Bioavailabilitas	37-66%
Waktu Paruh	40-80 menit
Waktu Paruh Eliminasi	10 jam
Ikatan Plasma	99%
Waktu Konsentrasi Maksimal	2-6 jam

Dosis

Kombinasi aspirin dosis rendah (25 mg) dan *Extended-release* Dipiridamol (200 mg) diberikan pada pasien dengan non-kardioembolik TIA atau stroke iskemik sebanyak dua kali sehari dibandingkan hanya diberikan aspirin secara tunggal (Xie *et al.*, 2015).

The European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2, n = 3299 with ischemic stroke or TIA within 3 months) menemukan bahwa kombinasi asam asetilsalisilat dan dipiridamol lebih efisien dari pada asam asetilsalisilat tunggal dalam mencegah stroke (Christiansen *et al.*, 2015).

Efek samping

Efek samping yang paling sering yaitu nyeri kepala (Gubitz *et al.*, 2000).

Hanya sebagian kecil clopidogrel yang mengalami proses oksidasi oleh CYP450, sebagian besar terhidrolasi oleh esterase menjadi turunan asam karboksilat yang tidak aktif. CYP3A4 dan CYP3A5 adalah enzim-enzim yang bertanggung jawab terhadap oksidasi cincin thiopene clopidogrel menjadi 2-oxoclopidogrel yang selanjutnya menjadi karboksil dan grup thiol. Bentuk yang terakhir ini membentuk jembatan disulfida dengan residu sistein ekstraseluler yang berlokasi di reseptor ADP P2Y₁₂ yang berada di permukaan trombosit dan menyebabkan blokade ireversibel ADP. Clopidogrel adalah obat penghambat antiagregasi trombosit yang memiliki efek yang baik dan sering dipakai pada pasien dengan TIA untuk mencegah terjadinya stroke. Clopidogrel ternyata memiliki efek antiagregasi trombosit yang berbeda pada setiap pasien. Pada 4-30% pasien ditemukan resistansi clopidogrel yang mempengaruhi efek anti agregasi dari clopidogrel (Gubitzi G *et al.*, 2000).

Farmakokinetik

Tabel II. 7 Farmakokinetik Clopidogrel (Tselepis *et al.*, 2011; Sangkuhl *et al.*, 2011)

Farmakokinetik	Clopidogrel
Bioavailabilitas	85%
Waktu Paruh	2 jam
Waktu Paruh Eliminasi	6 jam (<i>parent drug</i>), 30 menit (<i>active metabolite</i>)
Ikatan Plasma	94-98%
Waktu Konsentrasi Maksimal	60 menit

Dosis

Obat ini sangat mirip dengan tiklopidin dan nampaknya lebih jarang menyebabkan trombositopenia dan leucopenia dibandingkan dengan tiklopidin, Clopidogrel merupakan produg dengan mula kerja lambat. Dosis umumnya 75mg/hari dengan atau tanpa dosis muat 300 mg (Gunawan GS *et al.* 2007).

Efek samping

Efek dari clopidogrel ini terlihat dari hari pertama pemakaian sampai 1 tahun pemakaiannya dalam menurunkan angka kejadian serebrovaskular. Selain memiliki efikasi yang baik, klopidoogrel juga memiliki efek samping seperti perdarahan, ketidaknyamanan saluran cerna, diare, ruam, Trombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (Gubitz G *et al.*, 2000).

Sediaan di Indonesia

Tabel II. 8 Sediaan Clopidogrel (MIMS, 2016)

Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Artepid ® salut selaput	Tablet 75 mg
Clopidogrel ® ikapharmindo	Tablet 75 mg
Clopisan ® salut selaput	Tablet 75 mg
Clotix ® salut selaput	Tablet 75 mg
Plavix ®	Tablet 75 -+mg Tablet 300 mg
Vaclo ® salut selaput	Tablet 75 mg

2.11. Penggunaan Clopidogrel pada Pasien Stroke Iskemik

Pada penelitian dengan judul *Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis* menjelaskan tentang perbandingan penggunaan kombinasi Aspirin dan Klopidoogrel dengan Aspirin tunggal pada pencegahan setelah stroke atau *Transient Ischemic Attack* (TIA), yang menganalisis 3 rentang waktu penelitian, yaitu *short-term* (≤ 3 bulan), *middle-term* (>3 bulan dan <1 tahun), dan *long-term* (≥ 1 year). Di dapat hasil dari 8 RCT (20.728 pasien) yang termasuk dalam semua analisis. Penggunaan kombinasi Aspirin dan Clopidogrel pada jangka waktu singkat (≤ 3 bulan) efektif untuk menurunkan resiko stroke *recurrence* tanpa memberikan efek samping resiko stoke *hemorrhagic* dan pendarahan utama. Pada penelitian tidak didapatkan RCT untuk penggunaan terapi kombinasi pada *middle-term* (>3 bulan dan <1 tahun), namun didapatkan hasil, dibandingkan dengan monoterapi, *short-term* Aspirin di kombinasi dengan Clopidogrel lebih efektif

sebagai penanganan sekunder stroke atau TIA tanpa meningkatkan resiko stroke hemoragik dan kejadian pendarahan. Pada *long-term*, terapi kombinasi tiak menurunkan resiko stroke berulang dan dihubungkan dengan peningkatan kejadian pendarahan (Zhang et al, 2014).

Suatu sub-analisis dari percobaan *The Fast Assessment of Stroke and TIA to prevent Early Recurrence* (FASTER) terhadap pasien dengan stroke minor dan TIA yang kambuh dalam 24 jam. Total 392 pasien yang diberikan Clopidogrel (75mg/hari dengan 300mg *loading dose*) dan Aspirin 81mg/hari dengan Aspirin dan Simvastatin 40mg/hari atau placebo selama 90 hari. Dimana di dapat resiko kambuhnya stroke sebesar 7,1% pada terapi kombinasi (Clopidogrel dan Aspirin) dan 10,8 % pada monoterapi Aspirin. Pada percobaan *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events* (CHANCE) percobaan jangka pendek terhadap terapi kombinasi (Clopidogrel dan Aspirin), dari total 5170 pasien dengan resiko tinggi TIA atau stroke minor secara acak menerima terapi Clopidogrel (300mg *loading dose* dan 75mg/hari, selama 90 hari) dan Aspirin (75mg/hari, selama 21 hari) atau Aspirin (75mg/hari, selama 90 hari) dengan gejala yang dialami dalam waktu 24 jam. Setelah 90 hari di *follow-up*, peningkatan resiko secara signifikan sebesar 32% terhadap kekambuhan stroke terlihat pada kelompok terapi kombinasi (Clopidogrel dan Aspirin) jika dibandingkan dengan terapi tunggal Aspirin saja, tanpa peningkatan resiko pendarahan sedang atau berat atau pendarahan *intracranial*. Meta-analisis menggabungkan *study* CHANCE dengan 13 *study* sebelumnya pada populasi lainnya di dunia dan didapatkan kesimpulan yang sama (Cheng et al, 2015).

Pada penelitian lain pun menyebutkan terapi kombinasi Clopidogrel-Aspirin (Clopidogrel diawali dengan dosis 300 mg, lalu hari selanjutnya diturunkan menjadi 75 mg per hari yang diberikan selama 90 hari, dan Aspirin dosis 75 mg per hari untuk 21 hari pertama) atau lacebo dan Aspirin (75 mg per hari selama 90 hari). Didapatkan hasil dimana pada trial skala luas, kombinasi Aspirin-Clopidogrel dalam 24 jam setelah onset gejala dapat menurunkan risiko stroke berulang sebesar 32% dibandingkan dengan terapi tunggal Aspirin Skala kejadian selama periode awal ini sangat tinggi dan Clopidogrel dihubungkan dengan penurunan resiko

secara absolut sebesar 3,5%, ekuivalen dengan nilai yang diperlukan untuk mengobati 29 pasien pada pencegahan stroke selama 90 hari (Wang, 2013).

Clopidogrel termasuk obat golongan thienopyridine merupakan prodrug yang memerlukan biotransformasi hepar untuk membentuk metabolit aktif yang secara selektif dan ireversibel menghambat reseptor P2RY₁₂ purinergik untuk agregasi trombosit, untuk rentang waktu trombosit (~ 10 hari). Hanya 15% prodrug yang tersedia bertransformasi ke agen aktif; 85% lainnya dihidrolisis oleh esterase menjadi bentuk yang tidak aktif. Konversi clopidogrel ke metabolit aktifnya memerlukan dua tahap oksidatif berurutan yang melibatkan beberapa enzim CYP450 (mis., CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A4). Sebuah studi baru-baru ini menyarankan bahwa paraoxonase 1 (PON1) mungkin juga terlibat dalam aktivasi clopidogrel (Bouman *et al.*, 2011). Interaksi obat-obatan dari clopidogrel dilaporkan dengan atorvastatin (Lau, 2003), verapamil antagonis kalsiumchannel (Siller, 2008), dan omeprazol inhibitor pompa proton (Gilard, 2008; Cuisset, 2009). Aktivasi Clopidogrel tergantung pada sitokrom P450 di hepar, yang dapat dihambat secara kompetitif oleh PPI. Interaksi potensial antara clopidogrel dan PPI telah banyak ditunjukkan dalam farmakokinetik studi agregasi platelet. Hal ini memunculkan adanya peringatan dari Food and Drug Administrasi tentang penggunaan clopidogrel bersamaan dengan omeprazol atau esomeprazol. Selanjutnya, hal ini menjadi perhatian indikasi PPI pada pasien yang memakai antiplatelet terapi (Hulot, 2006). Pada suatu penelitian tentang interaksi antara Clopidogrel dan PPI mendapatkan hasil bahwa dalam penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa interaksi yang sangat kontroversial antara PPI dan clopidogrel yang diamati dalam studi agregasi trombosit tidak memiliki signifikansi klinis. Sebaliknya, pasien yang diberi resep PPI memiliki beban komorbiditas yang lebih tinggi dan kemungkinan besar memiliki risiko terkena kejadian CV yang merugikan. Yang penting, PPI memiliki potensi untuk secara signifikan mengurangi perdarahan GI di antara pasien yang menggunakan clopidogrel (Cardoso, 2015).